

Aus der Asthma-Poliklinik der Freien Universität Berlin
im Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhaus, Berlin 65
Direktor: Professor Dr. med. Herbert Herxheimer

KLINISCHE PRÜFUNG VON DEXAMETHASON-21-PHOSPHAT ALS AEROSOL
IN DER LOKALBEHANDLUNG DES ASTHMA BRONCHIALE

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Barbara Kühl geb. Münch
aus Berlin

1969

Aus der Asthma-Poliklinik der Freien Universität Berlin
im Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhaus, Berlin 65

Direktor: Professor Dr.med. Herbert H e r x h e i m e r

Klinische Prüfung von Dexamethason-21-Phosphat als Aerosol
in der Lokalbehandlung des Asthma bronchiale

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Barbara K ü h l geb. Münch

aus

Berlin

Dekan: Professor Dr.med. Hans Heinz N a u m a n n

Referent: Priv.Doiz.Dr.med. Ernst S t r e s e m a n n

Korreferent: Professor Dr.med. Max S c h w a b



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 19.3.1969

Einleitung

Die Lokalbehandlung des Bronchialasthmas mit Corticosteroiden ist seit den Untersuchungen von Foulds, Greaves, Herxheimer und Kingdom im Jahre 1955 in die Therapie eingeführt und wurde seither von verschiedenen Autoren in ihrer Wirksamkeit, auch im Blindversuch, bestätigt (Herxheimer, Mc Allen und Williams 1958; Brookbank und Pengelly 1958; Helm und Heyworth 1958; Stresemann 1961). Gegen Heuschnupfen erwies sich die lokale Corticoid-Pulver-Applikation ebenfalls als erfolgreich (Herxheimer und Mc Allen 1956; Anderson und Odgen 1956; Godfrey, Maunsell und Bruce-Pearson 1957; Stresemann 1962). Es konnte von diesen Untersuchungen gezeigt werden, daß bei der lokalen Behandlung durch die Applikation des Corticosteroids auf die Bronchialschleimhäute der Atemwege erheblich kleinere Dosen benötigt werden als bei einer systemischen Corticoid-Therapie. Nebenerscheinungen, die bei oraler Corticoid-Anwendung auftreten, sind von diesen Autoren bei der lokalen Behandlungsmethode nicht festgestellt worden. Herxheimer, Mc Allen und Williams (1958) beobachteten, daß der Prozentsatz der Besserungen beim allergischen Asthma höher war als beim infektiösen; weiterhin zeigte sich, daß Patienten mit "trockenem" Asthma besser reagieren als Asthmatiker mit starker Hypersekretion der Bronchialschleimhaut.

Dexamethason-Pulver besitzt bei der Behandlung der allergischen Rhinitis und gewissen Fällen von Asthma bronchiale eine stärkere Wirkung als Hydrocortison-Pulver (Stresemann 1961). Diese Arbeiten über die Wirkung des Dexamethason-Pulvers (Stresemann 1961, 1962) folgten weiteren Untersuchungen über die Lokalbehandlung von Asthma mit aerosolisiertem Dexamethason-21-phosphat, die ähnlich günstige Ergebnisse erbrachten (Fisch und Grater 1962; Zarate et al. 1963; Bickerman

und Itkins 1963; Seymour und Crepea 1963; Arbesman et al. 1963; Snider et al. 1963; Brown 1963; Dennis und Itkins 1964; Verstraeten 1964; Aaron et al. 1964; Lindner 1964; Bottke und Günthner 1964; Canseco et al. 1964, 1965; Aaron und Muttit 1965; Smith 1965; Norman und Winkenwerder 1965; Toogood und Lefcoe 1965.

In der vorliegenden Arbeit wird die Wirkung von aerosolisiertem Dexamethason bei Bronchialasthma im Blindversuch untersucht. Weiterhin wird in einem Teil der Fälle die therapeutische Wirkung von Dexamethason-Pulver gegenüber aerosolisiertem Dexamethason, sowie von Hydrocortison-Pulver gegenüber aerosolisiertem Dexamethason verglichen.

Material und Methode

Die Untersuchungen wurden als einfacher Blindversuch an 49 Asthmatikern im Alter von 23 bis 73 Jahren (23 ♂, 26 ♀) durchgeführt. Es handelte sich in allen Fällen um ein Bronchialasthma leichter Verlaufsform mit folgenden Kennzeichen: Alle Patienten hatten periodisch Anstrengungs-dyspnoe und 0 - 3 mal/24 Std. aus der Ruhe heraus leichtere Anfälle von Atemnot. Diese Anfälle waren nur kurz und traten meist nachts auf. Sie wurden von einer Reihe der Patienten mit Isopropylnoradrenalin (Aludrin^(R))- oder dessen Isomeres Metaproterenol (Alupent^(R))-Inhalationen oder Tabletten kuppert bzw. klangen spontan ab. Nach oder zusammen mit den Anfällen hatten viele Patienten Husten mit etwas Auswurf. Auskultatorisch war bei der Untersuchung zwischen diesen Anfällen mit wenigen Ausnahmen Giemen über den Lungen festzustellen.

Patienten mit schwerem Dauerasthma oder starker bronchialer Hypersekretion wurden ausgeschlossen. 7 der 49 Patienten hatten weniger als 1 Eßlöffel Auswurf/24 Std., 23 ca. 1 Eßlöffel, 6 ca. 2 Eßlöffel und 2 weitere ca. 3 Eßlöffel Sputum/24 Std. 11 Kranke litten an "trockenem" Asthma, d.h. sie husteten weder während der Attacke noch im Anfallsintervall Sputum aus.

37 Kranke hatten ein typisch allergisches Asthma bronchiale mit positiven Hauttests gegenüber verschiedenen Pollen, Hausstaub oder Tierhaaren. Die restlichen 12 Patienten zeigten negative Hauttests; bei ihnen wurde ein "infektives" Asthma diagnostiziert. 16 Patienten litten zusätzlich an einer allergischen Rhinitis.

Mit einer Ausnahme (Fall Nr. 4) erfolgte in keinem Fall vor oder während des Versuches eine Behandlung mit oralen Corti-

costeroiden. 15 Patienten hatten vor Beginn des Versuches täglich 13,8 mg Hydrocortison in Pulverform, 10 weitere 0,5 mg Dexamethason-Pulver während unterschiedlich langer Perioden inhaliert (Tab. 1).

Die Behandlung des Asthmas der pollenallergischen Patienten mit Dexamethason-Aerosol wurde wenige Tage nach Einsetzen der Beschwerden begonnen. Bei den Patienten mit ganzjährigem Asthma bestanden in den Wochen vor den Untersuchungen keine nennenswerten Schwankungen der Beschwerden.

Die vorliegenden Untersuchungen wurden zwischen Juli 1962 und November 1963 (Gruppe A) und zwischen Mai und Oktober 1964 (Gruppe B) durchgeführt.

Für die Versuche wurde ein Patentvernebler mit Treibgasfüllung der Medikamentenpatrone* verwendet. Die Füllung der Medikamentenpatrone besteht aus:

Dexamethasonphosphat binatrium	26,0 mg
(äquivalent der freien Säure	20,7 mg
bzw. dem freien Alkohol)	17,25 mg
Äthylalkohol, absolut	290,0 mg
Sorbitan trioleate	29,0 mg
Freon 12/1/14 (Verh. 20 : 80)	ad 14,5 g

Ferner wurden Dexamethason-freie Placebo-Vernebler identischer Aufmachung, deren flüchtiger Inhalt sich auch geschmacklich nicht von dem der Medikamentenpatronen unterschied, verwendet.

* Respihaler Decadron^(R), Fa. Sharpe & Dohme

Als Treibgas für die wässrige Dexamethasonphosphat-Lösung dient Difluordichlormethan, CCl_2F_2 (Freon). Jeder Druck auf das Meßventil des Patentverneblers zerstäubt nach Angaben des Herstellers 70 mg der Lösung, entspr. 0,08 mg Dexamethason als freier Alkohol. 12 Sprays enthalten also insgesamt etwa 1 mg Dexamethason. Hiervon inhaliert der Patient 0,5 - 0,6 mg; der restliche Betrag geht bei der Zerstäubung, z.T. durch Niederschlag am Mundstück, verloren (Franklin und Lowell 1958; Arbesman 1963; Bickerman 1963).

Die Teilchengröße des verwendeten Dexamethason-Aerosols liegt zwischen 0,5 und $5\ \mu$ (Bickerman und Itkins 1963; Arbesman, Bornstein und Reisman 1963).

Alle Patienten hatten vor Beginn des Blindversuches mindestens einige Wochen lang in poliklinischer Behandlung gestanden. Es war daher ihr durchschnittlicher täglicher Verbrauch an antiasthmatischen Medikamenten wie Antispasmodica, Antihistaminica bekannt. Eine Ausnahme bilden lediglich jene Heuasthmafälle, die bereits zu Beginn der Pollensaison in die Untersuchungen einbezogen wurden und bis zu diesem Zeitpunkt keine Medikamente benötigten.

Im ersten Teil der Untersuchungen wurden 25 Patienten (Gruppe A) behandelt. Die Tagesdosis des Aerosols, d.h. die Zahl der Inhalationen pro Tag, wurde dem Schweregrad des Asthmas angepaßt und variierte je nach Erfolg der Behandlung zwischen 0,16 und 0,80 mg. Das Versuchspräparat wurde für bestimmte Perioden durch das Placebo-Präparat ersetzt. Im Verlauf der einzelnen Versuchsperioden, deren Dauer zwischen 1 und 8 Wochen lag, kamen die Patienten zur Kontrolle der Ergebnisse in die poliklinische Sprechstunde. Bei einer Anzahl von Patienten wurde der Wechsel von Placebo und aktiver Substanz mehrmals durchgeführt.

Die zweite Gruppe umfaßt 24 Patienten (Gruppe B). Die tägliche Dosis betrug 6 Sprays = 0,48 mg Dexamethason, morgens und abends je 3 Spraystöße; sowohl die aktive Substanz als auch der Placebo-Vernebler wurden jeweils 3 Wochen lang angewendet. Nach Beendigung eines jeden Versuches mußten die Patienten die Medikamentenpatronen zurückgeben. Um festzustellen, ob die Patienten tatsächlich die vorgeschriebene Menge inhaliert hatten, wurde bei 18 Medikamentenpatronen der Rückstand an Dexamethasonphosphat von der Fa. Sharpe & Dohme (München) quantitativ nach folgender Methode bestimmt:

Der Rückstand der Medikamentenpatronen wurde in einem Becherglas in wenig Wasser aufgenommen und quantitativ in einen Scheidetrichter gegossen (ca. 25 ml Lösung). Die Lösung wurde zweimal mit je 20 ml Dichlormethan gewaschen, in einen 50 ml-Meßkolben überführt und zur Marke aufgefüllt. Als Standardlösung diente eine Dexamethasonphosphatlösung mit 4 mg/ml. Hiervon wurden 2 ml auf ca. 25 ml verdünnt und wie oben mit Dichlormethan gewaschen und auf 50 ml aufgefüllt. Von beiden Lösungen und von Wasser als Vergleichslösung wurden je 1 ml in Reagenzgläser abpipettiert, mit 5 ml Phenylhydrazin-Reagenz versetzt, gemischt, 90 min auf 70°C erwärmt und nach dem Abkühlen auf Zimmertemperatur die Absorption bei 410 nm und 0,02 mm Spaltbreite mit einem Beckmann-Photometer gegen die Vergleichslösung gemessen.

Die Beurteilung des therapeutischen Ergebnisses erfolgte anhand der Menge der zusätzlich benötigten Medikamente (Broncholytica, Antihistaminica) und der Beobachtung von Häufigkeit und Intensität des Asthmas. Es wurden nur eindeutige Unterschiede in der Ausprägung der Krankheitserscheinungen als Änderungen des Befindens gewertet. Andere als die hier angegebenen Medikamente wurden den Patienten für die Dauer dieser Untersuchungen nicht verabreicht.

Ergebnisse

Von insgesamt 49 Fällen besserte sich bei 28 Patienten (57 %) das Asthma während der Behandlung mit aerosolisiertem Dexamethason eindeutig. Bei diesen 28 Kranken kam es stets etwa 1 - 3 Tage nach Übergang von Dexamethason (Dx)-Aerosol auf das Placebo-Aerosol zu einem Beschwerderezidiv. 7 von ihnen konnten während der Dx-Behandlung auf jegliche zusätzliche Medikation verzichten (Tab. 1 und 2). Rückstandsbestimmungen in den Medikamentenpatronen zufolge wurde dieses Resultat in 10 Fällen mit 0,4 - 1,2 mg Dx täglich erzielt.

Von den 25 schon vor Beginn dieser Untersuchungen mit Corticosteroid-Pulver behandelten Patienten zeigten 15 während der Dx-Versuchsperioden eine weitere Beschwerdebesserung, das Befinden der restlichen 10 änderte sich nach Wechsel von Corticosteroid-Pulver auf Dx-Aerosol nicht. 1 Patientin (Fall Nr. 4) erhielt vor dem Versuch täglich 7,5 mg orales Prednison; sie besserte sich unter 0,32 mg aerosolisiertem Dx so, daß die Prednison-Dosis auf 1,5 mg täglich herabgesetzt werden konnte (Tab. 1 - 5).

Ergebnis der Dexamethason-Aerosol-Therapie bei 8 Patienten der Gruppe A

No.	Patient	Alter	Atemtyp allergisch, infektiv	Ausprägungs- grad, Anfall- häufigkeit	Bronchiale Hypersekre- tion	Broncholytische Therapie/24 Std. vor der Resp-Dx Modifikation	Dx-Periode				Placebo-Periode			
							Resp-Dx (mg)	Dauer der Resp-Dx Medika- tion	subjektive Wirkung u. klinischer Verlauf	zusätzliche broncholyti- sche Thera- pie/24 Std.	Placebo- Inhal- tions- dauer	subjektive Wirkung u. klinischer Verlauf	zusätzliche broncholyti- sche Thera- pie/24 Std.	
4	B.J. ♀	31	allerg.	+++	+	$\frac{1}{2}$ - 1 Tabl. (R) 2 - Euphrylin (R) (7,5 mg Prednison als Placebo- dikation)	0,16	3 Wo	-	$\frac{1}{2}$ - 2 Tabl. Eph. (7,5 mg Pred.)	4 Wo	~	0 - 1 Tabl. Eph. (7,5 mg Pred.)	
							0,32	3 Wo	~	0 - $\frac{1}{2}$ Tabl. Eph. (1,5 mg Pred.)				
16	H.F. ♀	61	infekt.	+	+	10 - 12 x AI	0,24	8 Wo	+	6 - 8 x AI				
							0,16	2 Wo	+	4 - 6 x AI	2 Wo	-		
							0,48	3 Wo	+	3 - 4 x AI				
							0,64	3 Wo	+	3 - 4 x AI	2 Wo	-	40-12 x AI, 1 ¹ Tabl. Bronchisan	
18	J.C. ♀	33	allerg.	+	(+)	-	0,16	6 Wo	+	0 - $\frac{1}{2}$ x AI/Wo	4 Wo	-	2 x $\frac{1}{2}$ AI	
29	L.R. ♀	29	allerg.	+	+++	ca. 20 Tabl. AI	0,80	4 Wo	+	$\frac{1}{2}$ Tabl. AI	1 Wo	-	2 - 3 Tabl. AI	
							0,48	3 Wo	+	2 - 3 Tabl. AI				
36	M.B. ♂	22	allerg.	+	(+)	$\frac{1}{2}$ - 2 Tabl. AI	0,64	2 Wo	+	♂ AI	1 Wo	-	1 Tabl. AI	
							0,48	4 Wo	+	2 Tabl. AI/Wo				
							0,32	8 Wo		1-2 Tabl. AI 8 Wo	10 Wo	-	1 Tabl. AI	
47	S.C. ♂	32	allerg.	+	(+)	1 - $\frac{1}{2}$ Tabl. AI	0,16	1 Wo	+	♂ AI	1 Wo	-	♂ AI	
							0,16	2 Wo	+	♂ AI	1 Wo	-	♂ AI	
51	St.G. ♀	53	allerg.	+	+	$\frac{1}{2}$ - 1 Tabl. AI	0,48	4 Wo	+	♂ AI	4 Wo	-	1 Tabl. AI	
55	V.P. ♂	64	allerg.	+	++	$\frac{1}{2}$ Tabl. Ephedrin (R)	0,64	2 Wo	+	0-3 Tabl. AI/Wo				
							0,32	2 Wo	~	0-3 Tabl. AI/Wo				
							0,48	5 Wo	~	♂ AI	3 Wo	-	3 x AI	

Erklärungen

Spalte 5i + = leichte Anstrengungsdyspnoe, 0 - 1 mal tgl. Leichter Anfall!
 ++ = Anstrengungsdyspnoe, mehrmals tgl. leichte Anfälle! +++ = starke
 Anstrengungsdyspnoe, tgl. 1 schwerer Anfall. Spalte 6i, ♂ = kein Auswurf!
 (+) = > 1 Eßöffel Auswurf! + = ca. 1 Eßöffel Auswurf! ++ = ca. 2 Eßöffel
 Auswurf! +++ = ca. 3 Eßöffel Auswurf. Spalte 7i AI = Aldurin
 (Isopropylnordendalin) als Tabl. à 20 mg oder als 2%ige Inhalationslösung.
 Spalte 10i + = Besserung! - = Verschlechterung! ~ = Zustand unverändert

Tabelle 2

Ergebnis der Dexamethason-Aerosol-Therapie bei 5 Patienten der Gruppe B

No. Patient	Alter	Asthmatyp	Ausprägungsgrad, Anfalls- häufigkeit	Bronchiale Hypersekretion	Broncholytische Therapie/24 Std. vor der Resp.-Dx Medikation	Dx-Periode				Placebo-Periode		
						Resp. Dx (mg)	Dauer der Resp.-Dx Medikation	subjektive Wirkung u. klinischer Verlauf	zusätzliche broncholyti- sche Thera- pie/24 Std.	Placebo Inhalations- dauer	subjektive Wirkung u. klinischer Verlauf	zusätzliche broncholyti- sche Thera- pie/24 Std.
6	K.R. ♂	infekt.	+	+	1 - 2 x Al/Wo	0,72 *(0,9)	3 Wo	+	♂ Al	3 Wo	-	1 - 2 x Al/Wo gel. 1 Polivac Puraton "Ex(R)
15	S.O. ♀	allerg.	+	♂	6 - 8 x Alupent(R) (2tägige Inhalationslag.)	0,48 *(0,5)	3 Wo	+	3x Alupent(R)	3 Wo	-	6x Alupent(R)
						0,48	4 Wo	+	2-3x Alupent(R)			
21	T.A. ♀	allerg.	+	+	10 - 12 x Al	0,48	3 Wo	+	2x Al	1 Wo	-	8x Al
22	L.B. ♂	allerg.	+	(+)	6 - 8 x Al	0,48	3 Wo	+	2-4x Al	3 Wo	-	7-8 x Al
						0,48	3 Wo	+	3-5x Al			
24	W.O. ♂	infekt.	++	+	6 - 8 x Al	0,48 *(0,9)	3 Wo	+	♂ x Al	1 Wo	-	8 x Al

Spalte 6: * = durch Rückstandsanalyse ermittelter tatsächlicher Verbrauch

Weitere Erklärungen siehe Tabelle 1

Tabelle 3
Von Dexamethason-aerosol objektiv unbeeinflußte Fälle
 (5 Patienten der Gruppe A)

							Dx-Periode				Placebo-Periode			
No.	Pa- tient	Al- ter	Asthmatyp	Ausprägungs- grad, Anfalls- häufigkeit	Bronchiale Hypersekre- tion	Broncholytische Therapie/24 Std. vor der Resp.-Dx Medikation	Resp.-Dx (mg)	Dauer der Resp.-Dx Medikation	subjektive Wirkung u. klinischer Verlauf	zusätzliche broncholyti- sche Thera- pie/24 Std.	Placebo Inhala- tions- dauer	subjektive Wirkung u. klinischer Verlauf	zusätzliche broncholyti- sche Thera- pie/24 Std.	
22	K.E.	57	allerg.	++	++	1 Tab. Al, 3-4 Tab. Asthokrantil (H)	0,48	4 Wo	+	4 Tab. Al	4 Wo	-	5 - 6 Tab. Al	
	♀													
26	L.E.	60	infekt.	+	+	20 x Al	0,48	3 Wo	~	20 x Al	5 Wo	~	20 x Al	
	♂													
27	L.B.	38	allerg.	++	+	20 x Al	0,32	8 Wo	~	10-12 x Al				
	♂													
34	M.A.	34	allerg.	+	♂	1 Tab. Al	0,48	3 Wo	+	5-8 x Al	5 Wo	~	5-8 x Al	
	♀													
46	S.H.	56	infekt.	+	++	8-10 x Broncho- vydrin (H)-Inhalat, 2-4 Tab (H) Teum- aethman	0,32	4 Wo	~	3-4 x Broncho- vydrin (H)-In- halat, 1-12 Tab. Teuph aethman (H)	1 Wo	~	♂ Al	
	♂													
							0,48	2 Wo	~	3x Broncho- vydrin (H)-Inhalat, 1-2 Tab (H) Teum- aethman				
							0,80	3 Wo	~	4-6 x Broncho- vydrin (H)-In- halat, 1-2 (H) Teum-aethman	7 Wo	-	5-6 x Broncho- vydrin (H)-In- halat, 1-2 (H) Teum-aethman	

Erklärungen siehe Tabelle 1

Tabelle 4

Von Dexamethason-Aerosol objektiv unbeeinflusste Fälle
(6 Patienten der Gruppe B)

						Dx-Periode			Placebo-Periode				
No.	Pa- tient	Al- ter	Asthmatyp allergisch infektiv	Ausprägungs- grad, Anfalls- häufigkeit	Bronchiale Hypersekre- tion	Broncholytische Therapie/24 Std. vor der Resp.Dx Medikation	Resp.Dx (mg)	Dauer der Resp.Dx Medikation	subjektive Wirkung u. klinischer Verlauf	zusätzliche broncholyti- sche Thera- pie/24 Std.	Placebo Inhalations- dauer	subjektive Wirkung u. klinischer Verlauf	zusätzliche broncholyti- sche Thera- pie/24 Std.
2	S.H. ♂	61	allerg.	++	+	5-7 x Al	0,48	3 Wo	+	2-3x Al	4 Wo	~	2-3 x Al
3	L.P. ♀	62	allerg.	+	+	$1 - 1 \frac{1}{2}$ Tab. Al	0,48 * (0,9)	2 Wo	~	bis zu 2 Tab. Al	3 Wo	-	0- $1 \frac{1}{2}$ Tab. Al
18	K.G. ♀	63	infekt.	+	+	$1 - 1 \frac{1}{2}$ Tab. R Parisalon	0,48 * (0,9)	1 Wo	+	$1 \frac{3}{4}$ Tab. Al	3 Wo	-	1-2 Tab. (R) Parisalon
19	P.G. ♀	55	infekt.	++	+++	3 Tab. Al	0,48 * (0,7)	4 Wo	+	3 Tage $\frac{1}{2}$ Tab. Al, dann ø Al	3 Wo	-	ø Al
20	P.H. ♂	29	allerg.	++	++	2 - 3 x Al	0,48 * (1,1)	3 Wo	+	0-2 Tab. Al 1x Al	3 Wo	-	1-2 Tab. R, Felsol (R), 1-2 x Al
26	H.H. ♀	69	infekt.	++	ø	2 Tab. Ephedrin (R) 2 Tab. Al 1 Tab. Atosil (R)	0,48 * (1,0)	3 Wo	+	1 Tab. Felsol (R) 2 Tab. R, Ephe- drin 1 Tab. Al (R) 2 Tab. Atosil	3 Wo	-	2 Tab. Ephe- drin (R), 2-3 Tab. Al 2 Tab. Atosil (R)
							0,48	3 Wo	~	2 Tab. Ephe- drin 0-1 Tab. Al 2 Tab. Atosil Kaliumjodat			

Spalte 8: * = durch Rückstandsanalyse ermittelter tatsächlicher Verbrauch

Weitere Erklärungen siehe Tabelle 1

Tabelle 5

Ergebnis der Dexamethason-Aerosol-Therapie bei Patienten,
die vorher nicht mit Corticoid-Pulver behandelt wurden

	Besse- rung wäh- rend der Dx-Thera- pie	unbe- ein- flußt durch Dx	Verschlech- terung wäh- rend der Dx-Thera- pie	Besse- rung während der Pla- cebo- Therapie	unbe- ein- flußt durch Place- bo	Ver- schlech- terung während der Pla- cebo-Therapie
allerg. Asthma (16 Pat.)	10	6	-	-	4	12
infektives Asthma (8 Pat.)	3	5	-	-	5	3

Bei den 15 Asthmatikern, die vorher Hc-Pulver inhalierten, waren 0,16 - 0,72 mg Dx täglich in 10 Fällen wirksamer als 13,8 mg Hc-Pulver täglich. Von diesen 15 Patienten wurde bei 6 Personen der Verbrauch an Dx-Aerosol durch Rückstandsanalysen bestimmt; hier erwiesen sich 0,4 - 1,2 mg aerosolisiertes Dx 13,8 mg Hc-Pulver überlegen. In 3 Fällen war sowohl die aktive Substanz wie auch das Placebo ohne Einfluß auf das Befinden. Die Beschwerden von 2 Patienten besserten sich unter dem Placebo.

Tabelle 6

Ergebnis der Dexamethason-Aerosol-Therapie bei 8 mit Hc-Pulver vorbehandelten Patienten der Gruppe A

No.	Pa- tient	Al- ter	Asthmatyp: allergisch infektiv	Ausprägungs- grad, Anfalls- häufigkeit	Bronchiale Hypersekre- tion	Broncholytische Therapie/24 Std vor der Hydroco- tison-Medikation
13	F.E. ♂	36	allerg.	+	∅	4 - 6 Tab. Moskol ^(R)
19	K.G. ♀	41	allerg.	+	∅	-
21	K.A. ♀	37	allerg.	+	++	6 x Al
28	L.F. ♀	60	allerg.	+	+	1 Tab. Al
54	V.H. ♂	24	allerg.	+	∅	-
31	M.U. ♀	26	allerg.	+	(+)	$\frac{1}{2}$ Tab. Ephedrin ^(R)
44	S.F. ♀	48	allerg.	+	+	$\frac{1}{2}$ Tab. Al
58	L.E. ♀	28	allerg.	+	∅	3 Tab. Al

Erklärungen

Spalte 5: + = leichte Anstrengungsdyspnoe, 0-1 mal tägl. leichter Anfall; ++ = Anstrengungsdyspnoe, mehrmals tägl. leichte Anfälle; +++ = starke Anstrengungsdyspnoe, tägl. 1 schwerer Anfall.

Spalte 6: ∅ = kein Auswurf; (+) = 1 Eßlöffel Auswurf; + = ca. 1 Eßlöffel Auswurf; ++ = ca. 2 Eßlöffel Auswurf; +++ = ca. 3 Eßlöffel Auswurf.

Spalte 7: Al = Aludrin (Isopropylnoradrenalin) in Tablettenform à 20 mg oder als 2%ige Inhalationslösung.

Spalte 13: + = Besserung; - = Verschlechterung; ~ = Zustand unverändert.

			Dx-Periode		
Broncholytische Therapie/24 Std. nach der Hc-Medikation	Hc-Therapie vor der Resp.Dx-Medikation (mg)	Broncholytische Therapie/24 Std. vor der Resp.Dx-Medikation	Resp.Dx (mg)	Dauer der Resp.Dx Medikation	subjektive Wirkung klin. Verlauf
1 Tab. Moskol ^(R)	13,8	$\frac{1}{2}$ Tab. Al	0,24	3 Wo	++
			0,16	5 Wo	++
			0,40	6 Wo	++
-	13,8	0 - 1 Tab. Al	0,24	6 Wo	++
			0,48	4 Wo	++
2 x Al	13,8	6 x Al	0,48	2 Wo	++
			0,64	4 Wo	++
$\frac{1}{2}$ Tab. Al	13,8	$\frac{1}{2}-\frac{3}{4}$ Tab. Al	0,24	4 Wo	++
-	13,8	5 Tab. Al	0,64	3 Wo	++
			0,64	3 Wo	++
Ø	13,8	4 Tab. Al/4Wo	0,24	3 Wo	++
			0,24	2 Wo	++
$\frac{1}{4}$ Tab. Al/Wo	13,8	1 Tab. Al	0,16	4 Wo	++
$\frac{1}{2}$ -1 Tab. Al	13,8	4 x 1 Tab. Al	0,48	4 Wo	++
			0,32	4 Wo	++

		Placebo-Periode			
	zusätzliche broncholyti- sche Thera- pie/24 Std.	Placebo- Inhala- tions- dauer	subjektive Wirkung u. klinischer Verlauf	zusätzliche broncholyti- sche Thera- pie/24 Std.	Beurteilung der Resp.Dx Therapie
	gel. $\frac{1}{2}$ Tab. A1	3 Wo	-	$\frac{3}{4}$ Tab. A1	+
	gel. A1				
	anfangs $\frac{1}{4}$ Tab. A1, dann $\emptyset$ A1	2 Wo	-	$1\frac{1}{2}$ -2 Tab. A1	
	0-1 Tab. A1	8 Wo	~	$\frac{1}{2}$ -1 Tab. A1	(+)
	0- $\frac{1}{2}$ Tab. A1	4 Wo	~	1 Tab. A1	
	3-4 x A1				+
	1 x A1	2 Wo	-	8 x A1	
	0-1 Tab. A1	6 Wo	-	$1\frac{1}{2}$ Tab. A1	(+)
	0-1 Tab. A1	2 Wo	~	1-4 Tab. A1	+
	1 x A1				
	$\emptyset$ A1	1 Wo	~	$\emptyset$ A1	$\emptyset$
	$\emptyset$ A1				
	4x $\frac{1}{2}$ Tab. A1	10 Wo	~	5x $\frac{1}{2}$ Tab. A1 in 10 Wo	$\emptyset$
	$\emptyset$ A1				$\emptyset$
	$\emptyset$ A1	1 Wo	~	$\emptyset$ A1	

-
.
c
1
-

-

-

-

-

-

-

-

-

Tabelle 7

Ergebnis der Dexamethason-Aerosol-Therapie bei 7 mit Hc-Pulver vorbehandelten Patienten der Gruppe B

No.	Pa- tient	Al- ter	Asthmatyp: allergisch infektiv	Ausprägungs- grad, Anfalls- häufigkeit	Bronchiale Hypersekre- tion	Broncholytische Therapie/24 Std. vor der Hydroco- tison-Medikatio
1	G.H. ♀	33	allerg.	++	+	-
4	F.L. ♀	52	infekt.	++	+	1 Tab. Al
11	M.W. ♂	28	allerg.	++	(+)	1 Tab. Al
14	M.G. ♀	30	infekt.	+	∅	4 - 6 x Al
16	N.J. ♀	73	infekt.	+	++	8 - 9 x Al
25	F.A. ♀	52	allerg.	++	+	1 Tab. Ephedrin 3 - 4 x Al
28	W.H. ♀	25	allerg.	+	+	1 Tab. Frenon ^(R) gel. Priatan ^(R) Tabl.

Erklärungen

Spalte 11: * = durch Rückstandsanalyse ermittelter tatsächlicher Verbrauch
‡ = Rückstandsbestimmung nach 4 Wochen

Weitere Erklärungen siehe Tabelle 6

				Dx-Periode		
1	Broncholytische Therapie/24 Std. nach der Hc-Medikation	Hc-Medikation vor der Resp.-Dx-Therapie/24 Std. (mg)	Broncholytische Therapie/24 Std. vor der Resp.Dx Medikation	Resp.Dx (mg)/24 Std.	Dauer der Resp.Dx Medikation	subj. Wirkung klin. Verlauf
1	-	13,8	$\frac{1}{2}$ -1 Tab. Al 2 Tg. gel. 1 Tab. Puraeton "E" (R)	0,48 *(0,6)	3 Wo	+
1				0,48 *(0,6)	2 Wo	+
1	$1\frac{1}{2}$ Tab. Al	13,8	$1\frac{1}{2}$ Tab. Al	0,48 *(0,4)	4 Wo	+
1	1 Tab. Al	13,8	2 - 3 Tab. Al	0,72 *(0,93)	2 Wo	+
1				0,48	2 Wo	+
1	1 - 2 x Al	13,8	1 - 2 Tab. (R) Felsol	0,48 *(0,8)	3 Wo	+
1	4 - 7 x Al	13,8	4 x Al	0,48	3 Wo	+
R)	1 Tab. Ephedrin (R) 1 - 2 x Al	13,8	5 - 7 x Al	0,48 *(0,9)	3 Wo	~
)	selten 1 Tab. Frenon (R)	13,8	0 - $\frac{1}{2}$ Tab. Al	0,48 *(1,2)	3 Wo	+

		Placebo-Periode			
	zusätzliche broncholyti- sche Thera- pie/24 Std.	Placebo- Inhala- tions- dauer	subjektive Wirkung u. klinischer Verlauf	zusätzliche broncholyti- sche Therapie/ 24 Std.	Beurteilung der Resp.Dx Medikation
	$\frac{1}{2}$ Tab. Al 1 Tab. Puraeton "E"(R) in 3 Wo	3 Wo	-	$\frac{1}{4}-\frac{1}{2}$ Tab. Al $\frac{1}{2}-1\frac{1}{2}$ Tab. Puraeton "E"(R)	(+)
	$\frac{1}{2}-1$ Tab. Puraeton "E"(R)				
	1 Tab. Al	3 Wo	~	1 Tab. Puraeton "E"(R)	∅
	∅ Al	3 Wo	-	2-3 Tab. Al	+
	1 - 2 Tab. Al				
	5 Tab. Felsol ^(R) in 3 Wochen	7 Wo	~	0-1 Tab ^(R) Felsol	(+)
	2 x Al	3 Wo	-	5 x Al	+
	4 - 6 x Al	3 Wo	+	3 - 4 x Al	∅
	∅ Al	3 Wo	-	0-1 Tab. Al	+

1
2
3
4
5
6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

Tabelle 8

Resultat der Dexamethason-Aerosol-Therapie bei Patienten,
die vorher mit Hydrocortison-Pulver behandelt wurden.

	Besse- rung wäh- rend der Dx-Thera- pie	unbe- ein- flußt durch Dx	Verschlech- terung wäh- rend der Dx-Therapie	Besse- rung während der Pla- cebo-The- rapie	unbe- ein- flußt durch Place- bo	Ver- schlech- terung während der Pla- cebo-The- rapie
allergisches Asthma (12 Pat.)	8	4	-	-	2	8
infektives Asthma (3 Pat.)	2	1	-	-	1	2

In 5 von 10 vorher mit Dx-Pulver behandelten Fällen waren im Mittel 0,41 mg Dx-Aerosol wirksamer als 0,5 mg Dx-Pulver. Rückstandsbestimmungen der Vernebler von 5 dieser 10 Patienten zeigten, daß anstatt 0,48 mg tatsächlich 0,9 mg Dx-Aerosol inhaliert worden waren.

Tabelle 9:

Ergebnis der Dexamethason-Aerosol-Therapie bei 10 mit
Dexamethason-Pulver vorbehandelten Patienten

No.	Pa- tient	Al- ter	Asthatyp: allergisch, infektiv	Ausprägungs- grad, Anfalls- häufigkeit	Bronchiale Hypersekretion	Broncholytische Therapie/24 Std. vor der Corti- costeroid-Thera- pie	Bronche Therapie nach de tison-I kation
A 25	K.P. ♂	23	allerg.	+	∅	2 - 3 x A1	2 x A1
A 32	M.G. ♂	42	allerg.	+	+	1 Tab. A1	$\frac{3}{4}$ Tab.
A 40	R.A. ♂	48	allerg.	+	+	20 - 30 x A1	.
A 45	S.J. ♀	40	allerg.	+	∅	4 - 6 x A1	$\frac{1}{2}$ Tab. Ephe
B 5	R.A. ♂	50	allerg.	++	+	20 - 30 x A1	-
B 8	R.J. ♀	36	allerg.	+	+	2 - 3 x A1	-
B 9	T.G. ♂	64	allerg.	+	+	12 x A1	3 - 4
B 10	B.K. ♂	49	infekt.	+	(+)	$\frac{1}{2}$ Tab. A1	1 Tab.
B 17	E.K. ♀	64	allerg.	++	∅	bis zu 17 x A1	1 x A1
B 29	H.M. ♂	25	allerg.	+	+	2 Tab. A1	1 Tab.

Spalte 12: * = durch Rückstandsanalyse ermittelter tatsächlicher Verbrauch

Weitere Erklärungen siehe Tabelle 6

olytische le/24 Std. er Hydrocor- Pulver-Medi- (13,8 mg)	Broncholytische Therapie/24 Std. nach der Dx-Kapsel- Medikation (0,5 mg)	Dx-Pulver-Thera- pie/24 Std. vor der Resp.Dx-Me- dikation	Broncholytische Therapie/24 Std. vor der Resp.Dx- Medikation	Resp.Dx (mg)/ 24 Std.
	4 x Al/3 Wo	0,5	4 x Al/3 Wo	0,48
				0,48
Al	$\frac{1-3}{4-4}$ Tab. Al	0,5	$\frac{1-3}{4-4}$ Tab. Al	0,48
	2 - 4 x Al	0,5	7 - 9 x Al	0,24
				0,16
				0,32
				0,48
drin ^(R)	$\frac{1}{2}$ Tab. Ephedrin ^(R)	0,5	$\frac{1}{2}$ Tab. Ephedrin ^(R)	0,16
				0,40
	2 - 4 x Al	0,5	13 - 14 x 8 Sprays Al	0,48 *(0,5)
				0,48 *(0,5)
	selten Al	0,5	3 - 4 x Al	0,48 *(1,1)
x Al	2 x Al	0,5	8 x Al	0,48 *(0,6)
Al	1 Tab. Al	0,5	1 - 2 x Al	0,48
	∅ Al	0,5	10 - 12 x Al	0,48 *(0,8)
				0,48 *(0,8)
Al	0 - 2 x Al	0,5	1 - 2 Tab. Al	0,48 *(1,2)

-Periode			Placebo-Periode			
ler	subjektive Wirkung u. klinischer Verlauf	zusätzliche broncholyti- sche Thera- pie/24 Std.	Placebo- Inhala- tions- dauer	subjektive Wirkung u. klinischer Verlauf	zusätzliche broncholyti- sche Thera- pie/24 Std.	Beurtei- lung der Resp.Dx- Medikation
	~	4x Al/Wo				ø
	-	1-2 x Al	2 Wo	-	8-10 x Al	
	~	0- $\frac{1}{4}$ Tab. Al	4 Wo	-	4 Tab. Al	+
	+	2 x Al	2 Wo	-	15-20 x Al	+
	+	3-4 x Al				
	~	2-3 x Al				
	-	7-8 x Al				
	+	$\frac{1}{2}$ Tab. Ephe- drin ^(R)				ø
	~	$\frac{1}{2}$ Tab. Ephe- drin ^(R)	4 Mo	-	$\frac{1}{2}$ Tab. Ephedrin ^(R)	
	+	3-5 x 8 Sprays Al	2 Wo	-	8-9 x 8 Sprays Al	+
	+	3-4 x 3 Sprays Al				
	+	2 Wo: 2-3x Al 1 Wo: 1x Al	3 Wo	-	1 - 3 x Al	(+)
	+	3 x Al	3 Wo	-	7 - 8 x Al	+
	~	3-4 x Al	2 Wo	-	10-12 x Al	ø
	-	14-16 x Al				ø
	+	8-10 x Al	3 Wo	~	10-13 x Al	
	~	1-2 x Al	3 Wo	-	2-3 Tab. Al 1-2 Tab. ^(R) Alupent	ø

一、二、三、四、五、六、七、八、九、十、十一、十二、十三、十四、十五、十六、十七、十八、十九、二十、二十一、二十二、二十三、二十四、二十五、二十六、二十七、二十八、二十九、三十、三十一、三十二、三十三、三十四、三十五、三十六、三十七、三十八、三十九、四十、四十一、四十二、四十三、四十四、四十五、四十六、四十七、四十八、四十九、五十、五十一、五十二、五十三、五十四、五十五、五十六、五十七、五十八、五十九、六十、六十一、六十二、六十三、六十四、六十五、六十六、六十七、六十八、六十九、七十、七十一、七十二、七十三、七十四、七十五、七十六、七十七、七十八、七十九、八十、八十一、八十二、八十三、八十四、八十五、八十六、八十七、八十八、八十九、九十、九十一、九十二、九十三、九十四、九十五、九十六、九十七、九十八、九十九、一百。

h

Tabelle 10

Resultat der Dexamethason-Aerosol-Therapie bei Patienten,
die vorher mit Dexamethason-Pulver behandelt wurden

	Besse- rung während der Dx- Aerosol- Therapie	unbe- ein- flußt durch Dx	Verschlech- terung wäh- rend der Dx-Therapie	Besse- rung während der Pla- cebo-The- rapie	unbe- ein- flußt durch Place- bo	Verschlech- terung wäh- rend der Pla- cebo-Therapie
allergisches Asthma (9 Pat.)	5	4	-	-	1	8
infektives Asthma (1 Pat.)	-	1	-	-	-	1

Bei 22 der insgesamt 37 Fälle von allergischem Bronchialasthma und bei 5 der 12 Patienten mit infektiivem Bronchialasthma besserte die Dx-Aerosol-Therapie die Beschwerden, wie sich an der Häufigkeit der Anfälle respektive dem Verbrauch zusätzlicher Medikation objektivieren ließ (Tab. 5, 8 und 10). Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

Tabelle 11

Differenz zwischen vorgeschriebener und tatsächlich vom Patienten entnommener Menge an Dexamethason (in mg) entsprechend der quantitativen Rückstandsanalyse der Medikamentenpatronen (ursprünglicher Gehalt an Dexamethason in den Patronen: 26 mg)

No.	Pa- tient	Erfolg der Dexametha- son-Therapie (s.auch Tab. 2,4,7,9)	Vorgeschrie- bene Menge an Dexamethason in mg	Restgehalt an Dexamethason in den Medika- mentenpatronen (mg)	Differenz	
					(mg)	(%)
1	♀ G.H.	(+)	16,80	3,2	+ 6,0	35,7
3	♀ L.F.	∅	10,08	6,5	+ 9,4	93,4
4	♀ F.L.	∅	13,44	14,0	- 1,4	10,7
5	♂ R.A.	+	23,52	0,8	+ 1,6	7,6
6	♂ K.R.	(+)	15,12	7,1	+ 3,7	25,0
8	♀ R.J.	(+)	10,08	1,0	+ 14,9	148,0
9	♀ T.G.	+	13,44	7,9	+ 4,6	34,8
11	♂ M.W.	+	16,80	0,0	+ 9,2	54,8
14	♀ M.G.	(+)	10,08	8,7	+ 7,2	71,6
15	♀ S.D.	+	23,52	0,7	+ 1,7	7,1
17	♀ E.K.	∅	10,08	8,4	+ 7,5	74,6
19	♀ T.G.	∅	13,44	3,9	+ 8,6	64,4
20	♂ P.H.	∅	10,08	1,3	+ 14,9	148,0
24	♂ W.O.	+	10,08	7,1	+ 8,8	87,5
25	♀ F.A.	∅	10,08	6,4	+ 9,5	95,4
26	♀ H.M.	∅	10,08	3,4	+ 12,5	124,2
28	♀ W.H.	+	10,08	0,0	+ 15,9	157,9
29	♂ H.M.	∅	10,08	0,0	+ 15,9	157,9

Erklärung: + = Besserung; (+) = leichte Besserung; ∅ = keine Besserung

Die Differenz errechnet sich folgendermaßen: Patroneninhalt (26 mg Dx) minus vorgeschriebener Menge minus Restgehalt = Differenz

Die Differenz zwischen dem vorgeschriebenen und dem tatsächlichen Verbrauch an Dx-Aerosol betrug im Mittelwert 77 %. Die Rückstandsbestimmung der Dx-Menge in 18 Medikamentenpatronen läßt erkennen, daß bis auf eine Ausnahme alle Personen mehr inhaliert hatten als ihnen vorgeschrieben war. Hierbei hatten von den 8 Patienten mit negativem Versuchsergebnis 7 über 50 % zu viel inhaliert, unter ihnen 4 Patienten sogar mehr als 100 %. Bei 5 der 10 Patienten mit positivem Ergebnis betrug die Differenz vorgeschriebener und tatsächlich verbrauchter Menge an Dx mehr als + 50 %, 2 hatten mehr als die doppelte Dosis inhaliert. (Tab. 2)

Diskussion

Wie in ähnlichen Untersuchungen (F o u l d s et al. 1955; H e r x h e i m e r et al. 1956, 1958; H e l m und H e y w o r t h 1958; B r o c k b a n k und P e n - g e l l y 1958; F i n d e i s e n 1958; S t r e s e - m a n n 1961, 1962; S e y m o u r und C r e p e a 1963; A r b e s m a n 1963), wurden auch in der vorliegenden Arbeit der klinische Befund und der Medikamentenverbrauch einer Beurteilung der Behandlungsergebnisse zugrunde gelegt. Dieses Vorgehen ging von der Überlegung aus, daß das Asthma der für diese Untersuchungen gewählten Patienten nur von leichter Ausprägung war. Eine Störung der Lungenfunktion war daher bei ihnen nur zeitweilig anzunehmen, nämlich während der kurzen und leichteren Anfälle, die gelegentlich am Tag oder in der Nacht auftreten. Bei solchen Patienten können im Anfallsintervall signifikante Verminderungen der Ausatemungsgeschwindigkeit oder Vitalkapazität fehlen. Nur wenn man die Lungenfunktion dieser Kranken im Anfall bestimmen würde, wäre mit eindeutig pathologischen Befunden zu rechnen. Die negativen Folgerungen über die Wirksamkeit der Corticoidpulver-Therapie, die L a n g l a n d s und M c N e i l l (1960) aus dem negativen Ergebnis ihrer Lungenfunktionsprüfung gezogen haben, erscheinen daher nicht schlüssig. Nach eigenem Dafürhalten sind unter diesen Umständen instrumentelle Messungen zur Beurteilung des Therapie-Effektes nicht aussichtsreich.

Es empfiehlt sich, den Medikamentenverbrauch als objektiven Maßstab für den Grad der Erkrankung des Patienten zu verwenden, eine Methodik, die S t r e s e m a n n (1961, 1962), S e y m o u r und C r e p e a (1963) und A r b e s m a n (1963) bei ähnlichen Untersuchungen ebenfalls angewendet haben. Da die Beurteilung des Befindens eines Patienten auf subjektiven Feststellungen beruhte, wurden die vorliegenden Untersuchungen im Blindversuch durchgeführt, wie dies auch in ähnlichen Arbeiten geschehen ist (S t r e s e m a n n 1962, 1967).

Bei 28 von 49 Patienten führte die Dx-Aerosol-Behandlung zur Beschwerdeverbesserung. Von 37 Patienten mit allergischem Asthma zeigten 23 eine Besserung, während von 12 Kranken mit infektiivem Asthma nur 5 auf die Therapie ansprachen. Dieses Ergebnis stimmt mit Arbeiten von H e r x h e i m e r , M c A l l e n und W i l l i a m s (1958) überein, welche den Prozentsatz der Besserungen bei allergischem Asthma größer als bei infektiivem fanden. Die Resultate von B r o w n (1963), nach denen der Erfolg der Dx-Aerosol-Therapie auf allergisches Asthma und auch allergische Rhinitis beschränkt ist, können jedoch auch nach den vorliegenden Ergebnissen nicht bestätigt werden. In 21 Fällen war die Dx-Aerosol-Therapie erfolglos. Zu den 21 Kranken mit negativem Ergebnis zählten 5 Patienten, die vor Versuchsbeginn mit 13,8 mg Hc-Pulver, und 5 weitere, die mit 0,5 mg Dx-Pulver behandelt worden waren. Die 5 mit Hc-Pulver behandelten Fälle zeigten sich auch vom Placebo unbeeinflusst, während sich das Befinden von 4 der 5 mit Dx-Pulver behandelten Patienten unter dem Placebo noch verschlechterte. Der Grund für das unterschiedliche Verhalten dieser beiden Personengruppen dürfte folgender sein: Die 5 zuvor mit Hc - ohne erkennbaren Erfolg - behandelten Patienten waren offenbar gegenüber jeglicher Corticoid-Behandlung refraktär, so daß sie sich auch unter der Placebo-Behandlung nicht verschlechterten. Der Zustand von 4 weiteren Patienten besserte sich nicht während der Dx-Aerosol-Therapie, verschlechterte sich jedoch unter dem Placebo. Die Vermutung liegt nahe, daß die Dx-Gabe in diesen Fällen lediglich eine Verschlechterung verhinderte, ohne jedoch eine Besserung erzielen zu können. Die Befindensverschlechterung dieser Patienten während der Placebo-Periode stützt diese Annahme.

Die erfolgreiche Behandlung bei 28 von insgesamt 49 Asthmakranken bei täglichen Dosen zwischen 0,2 - 1,0 mg Dx entspricht einem positiven Resultat bei 57 % der Fälle. Dieses Ergebnis steht in Einklang mit den Arbeiten anderer Autoren über die Dx-Aerosol-

Therapie. So konnte A r b e s m a n (1963) bei einer Tagesdosis von 1,3 mg Dx in 60 %, B i c k e r m a n (1963) bei 1 mg/24 Std. in 50 %, S n i d e r (1963) bei 1 mg täglich in 50 % der Fälle eine Besserung erzielen, D e n n i s und I t k i n s (1963) hatten bei 1,12 mg täglich in 40 % der Fälle positive Ergebnisse. Hierbei muß ferner berücksichtigt werden, daß die anderen Autoren davon ausgegangen sind, daß die Patienten die vorgeschriebene Menge tatsächlich inhalierten, während in der vorliegenden Arbeit von den anhand der Rückstandsbestimmungen korrigierten Werten ausgegangen wird.

Es ist ferner schwierig, Ergebnisse verschiedener Untersucher miteinander zu vergleichen, falls nicht gewährleistet ist, daß es sich um vergleichbares Patientengut handelt. Aber sieht man auch von dieser Schwierigkeit ab, so zeigt es sich auch, daß der Vergleich der bei denselben Patienten mit verschiedenen Formen der Dx-Inhalationsbehandlung, nämlich der Pulver- und der Aerosolbehandlung, erzielten Ergebnisse Probleme aufwirft. Legt man aus unten zu erörternden Gründen einen Mittelwert von 0,2 mg aerosolisiertem Dx zugrunde, so ergibt sich für einen Wirkungsvergleich von Dx-Pulver gegenüber Dx-Aerosol, daß die Behandlung mit Dx-Aerosol nicht wirksamer war als die Therapie desselben Patienten mit entsprechenden Dosen Dx-Pulver. Dieser Schluß ist erst durch die Rückstandsbestimmungen in den Medikamentenpatronen möglich geworden. Ohne solche Bestimmungen hätte sich die Folgerung ergeben, daß Dx als Aerosol der Inhalationsbehandlung mit mikronisiertem Dx überlegen sei.

Mit Hilfe der quantitativen Rückstandsanalysen in den Medikamentenpatronen ist deutlich geworden, wie wenig sich der Untersucher auf die Annahme stützen kann, daß die von ihm verordnete Dosis eines Medikamentenaerosols tatsächlich appliziert wurde. Abweichungen der verordneten von den tatsächlich inhalierten Dosen einer solchen Substanz können mehrere Ursachen haben:

Der Patient kann sich nicht an die Vorschrift einer bestimmten Dosierung gehalten haben. Diese Möglichkeit läßt sich auch für

die vorliegenden Untersuchungen nicht ausschließen. Nun handelt es sich jedoch mit einer Ausnahme in allen Fällen um Plus-Abweichungen, d.h. um eine gegenüber der verordneten Dosis vermehrte Entnahme des Medikamentes aus den Medikamentenverneblern. Wenn der Fehler durch eine Unzuverlässigkeit der Patienten zustande gekommen wäre, hätten auch eine Reihe von Minus-Abweichungen zur Feststellung kommen müssen.

Dies legt die Annahme nahe, daß der Ventilmechanismus der sogenannten Dosieraerosole nur eine begrenzte Präzision der Dosisabgabe eines Aerosols gewährleistet. Die Aerosolabgabe bei Öffnen des Druckventils wird dabei sowohl von dem Durchmesser der Düse (der nur in gewissen Toleranzen genormt sein kann), der Zeitkonstante der Ventilöffnung und dem Innendruck der Patrone abhängig sein. Niederschlag des Patroneninhaltes kann eine Düse zur Verstopfung bringen. Dieses Ereignis, auch wenn es nur partiell aufgetreten wäre, hätte aber zu Minus-Abweichungen der inhalierten Menge des Medikamentes führen müssen, die entsprechend den Rückstandsbestimmungen nie aufgetreten sind. Hingegen müssen sich kleine Abweichungen in der Öffnungszeit des Patentventils sehr ungünstig auf die dosimetrische Exaktheit auswirken. Die Zeitkonstanten sind ohnehin sehr kurz, d.h. die gesamte Dosis von 0,08 mg Dx pro Ventilbetätigung wird im Bruchteil einer Sekunde ausgestoßen. Wird diese Ventilöffnungszeit auch nur kleine Schwankungen zeigen, muß der resultierende Fehler erheblich sein. Offenbar ist nun der Ventilverschluß durchgesteuert, d.h. das Ventil wird nach seiner Öffnung unter Abgabe einer bestimmten Aerosolmenge mit Hilfe des Innendruckes der Patrone wieder verschlossen. Bei diesem Prinzip kann ein Druckabfall zu Verlängerung der Ventilöffnungszeiten führen. Derartige Zusammenhänge würden den hier beobachteten Mehrverbrauch an Dx-Aerosol gegenüber der verordneten Dosis erklären. Mangels experimenteller Objektivierung haben diese Überlegungen jedoch nur theoretischen Wert.

Eine weitere Schwierigkeit, mit Patentverneblern der hier verwendeten Art pharmakologisch exakt zu dosieren, ergibt sich daraus, daß sich ein Teil des Aerosols nach Austritt aus der Verneblerdüse im Mundstück des Verneblers niederschlägt. Dieser Verlust wird von den herstellenden Firmen bei der Angabe der von dem Vernebler pro Sprühstoß freigesetzten Medikamentendosis nicht berücksichtigt. Literaturangaben über diesen Verlust schwanken zwischen 20 % (Oppenheimer, Rigatto und Fletcher 1968) und 50 % (Franklin 1958). Unterschiede in der Ausführung des Mundstückes der Vernebler, meist ein kurzes gewinkeltes Rohrstück, können hierfür verantwortlich sein.

In dieser Situation ist naturgemäß die Ermittlung der vom Vernebler abgegebenen Einzeldosen wie die Berechnung der vom Patienten effektiv inhalierten Medikamentenmenge mit erheblichen Unsicherheiten belastet. Für die vorliegenden Untersuchungen lassen sich aus diesen Feststellungen folgende Schlüsse ziehen:

1. Die Ergebnisse der in der Patientengruppe A und B durchgeführten Dx-Aerosolbehandlung sind mit höheren als den verordneten Dosen erzielt worden. Dies läßt sich aus den Rückstandsbestimmungen der Medikamentenpatronen schließen, die von Gruppe B benutzt worden waren.
2. Die aufgrund der Rückstandsbestimmungen errechneten Dosen an verbrauchtem Dx repräsentieren nur die aus den Patronen versprühten Medikamentenmengen, nicht jedoch die inhalierten Dx-Mengen, da beim Durchtritt durch das Mundstück ein Niederschlag des Wirkstoffes eintritt. Legt man einen Verlust von 20 - 50 % der abgegebenen Aerosolmengen durch diesen Niederschlag zugrunde, so bedeutet dies für die vorliegende Arbeit, daß die Behandlungsergebnisse mit Tagesdosen zwischen 0,2 - 1,0 mg Dexamethason erzielt worden sind.

Die vorliegenden Ergebnisse sind im Einklang mit den Untersuchungen von Stresemann (1961), der im Blindversuch

zeigen konnte, daß 13,8 mg mikronisiertes Hc in der lokalen Pulver-Behandlung des Asthma bronchiale und der allergischen Rhinitis einer Therapie mit 0,5 mg mikronisiertem Dx unterlegen waren. Allerdings sind in der vorliegenden Arbeit in Einzelfällen die günstigeren Ergebnisse der Dx-Aerosol-Behandlung gegenüber der Hc-Pulverbehandlung mit höheren Äquivalentdosen erzielt worden. In der systemischen Therapie des Asthma bronchiale entsprechen 0,5 mg Dx etwa 10 mg Hc (Anderson 1955; Thrysbj - Pelham und Kennedy 1958; Stresemann 1959; und andere Autoren). In der lokalen Anwendung ist daher Dx noch wirksamer als der bei systemischer Verabreichung ermittelten Relation entspricht. Durch die Inhalation der Corticosteroide kann mit kleinerer Dosis eine höhere Konzentration auf der Bronchialschleimhaut erreicht werden als bei der systemischen Behandlungsweise.

Zweifelloos wird auch bei diesem Aerosol - wie bei der Pulverbehandlung - eine beträchtliche Menge durch den Niederschlag in Rachen, Larynx und Trachea verlorengehen. Da also keineswegs die gesamte Menge des inhalierten Dx auf die Bronchialschleimhaut gelangt, muß gefolgert werden, daß die lokale Wirkung in den kleinen Bronchien und Bronchiolen bereits durch Bruchteile des inhalierten Corticosteroids ausgelöst werden kann. Problematisch bleibt, welche Menge der eingeatmeten Dosis beim Asthma lokal zur Wirkung kommt (Foulds et al. 1955; Herxheimer und Mc Allen 1956; Cotes et al. 1956; Franklin et al. 1958) und welches seine Verteilung im Organismus ist.

Ein Teil des Steroid-Aerosols dürfte vom Respirationstrakt resorbiert werden. Seymour und Crepea (1963) stellten bei ihren Untersuchungen an Kindern einen Rückgang der Corticoid-Ausscheidung im Harn fest. Dennis und Itkins (1963) und Lindner (1964) konnten dies durch ihre Untersuchungen bestätigen.

Das Risiko von Nebenwirkungen der Corticoide bei lokaler Anwendung ist jedoch in der hier verwendeten Dosierung - falls überhaupt gegeben - sehr gering. Solche Nebenerscheinungen konnten in diesem Blindversuch, bei dem in Einzelfällen maximal 1,2 mg, im Durchschnitt 0,9 mg Dx täglich über höchstens 8 Wochen inhaliert wurden, nicht festgestellt werden und waren auch bei den 25 Fällen, die vorangehend täglich mit 13,8 mg Hc- oder 0,5 mg Dx-Pulver behandelt worden waren, selbst nach langfristiger Therapie nicht aufgetreten (S t r e s e m a n n 1961, 1967).

Im Gegensatz dazu hatte A r b e s m a n (1963) bei 15 Patienten, die über 1 - 30 Monate täglich 1,3 mg Dx inhaliert hatten, Nebenerscheinungen wie Vollmondgesicht, Hirsutismus, Halsentzündungen, Appetit- und Gewichts-
nahme und Auftreten von Herpes zoster bemerkt.

Hinsichtlich weiterer möglicher Nebenwirkungen sei erwähnt, daß ein Patient S n i d e r s (1963) bei 3 verschiedenen Versuchen nach der Inhalation von Dx Atemnot entwickelte, zwei weitere erbrachen nach der Inhalation. Auch D e n n i s und I t k i n s (1963) berichteten über leichte Nebenwirkungen wie Oedeme, Mondgesicht, Striae und Hirsutismus; die tägliche lokal applizierte Dosis an Dx betrug bei diesen Versuchen während 6 Wochen 1,2 mg, was etwa 6,5 mg Prednison entspricht (S t r e s e m a n n 1959) und somit schon eine Dosis darstellt, die auch bei systemischer Verabreichung Nebenwirkungen hervorrufen kann. Ferner beobachteten D e n n i s und I t k i n s (1963) eine Entzündung im Rachenbereich, in 2 Fällen eine Laryngitis durch Candida albicans. Derartige Nebenwirkungen traten in keinem der vorliegend beschriebenen Fälle auf. Bei Umstellung von oraler Corticoid-Therapie auf die lokale Behandlung mit aerosolisiertem Dx in Dosen von 1,2 mg beobachteten demgegenüber sowohl B i c k e r m a n (1963) als auch D e n n i s und I t k i n s (1963) ein Abklingen der Nebenerscheinungen, welche durch Dosen von 13, 6 - 14,6 mg Prednison bzw. 10 - 24 mg Methylprednisolon bei der systemischen Therapie hervorgerufen worden waren.

Hinsichtlich der auch in der vorliegenden Untersuchung beobachteten Wirksamkeit einer Placebo-Behandlung sei auf die Arbeiten von Beecher (1955) Bezug genommen. Dieser konnte durch Untersuchungen an über 1000 Patienten in 35 % der Fälle eine Besserung durch Placebos nachweisen. Nach Beecher ist es daher unerlässlich, Untersuchungen, die sich auf subjektive Angaben der Patienten stützen, als Blindversuch durchzuführen. In der hier vorliegenden Arbeit glaubten lediglich 2 von insgesamt 49 Patienten, durch das Placebo eine Besserung des Asthmas feststellen zu können, das entspricht 4 % aller Fälle. Dieses Ergebnis läßt sich möglicherweise durch eine gewisse Selektion der Versuchspersonen erklären, falls nicht angenommen werden muß, daß eine unbewußte Suggestion durch den Untersucher bei dem Patienten wirksam war. Unter dieser Voraussetzung hätte man allerdings erwarten dürfen, daß der Anteil an negativen Versuchsergebnissen nicht so relativ hoch gewesen wäre.

Abschließend sei erwähnt, daß nach über 6monatiger Lagerung der Medikamentenpatronen eine starke Ausflockung des Inhaltes festgestellt werden konnte. Nach Angaben der Herstellerfirma handelte es sich um eine Auskristallisation von Dx aus einer übersättigten Lösung, welche durch Entweichen des unter Überdruck stehenden Lösungsmittels entstanden war. Die Firma teilt mit, daß die Grenzen der Haltbarkeit der Dispersion bei 12 Wochen liegen, wenn die Medikamentenpatronen bei höchstens 15°C aufbewahrt werden; bei höheren Temperaturen kann die Ausflockung noch früher erfolgen. Da der Durchmesser der Austrittsdüse nur 0,01 mm beträgt, kann es somit zu teilweiser oder völliger Verstopfung der Düsen kommen. Diese Eigenschaft dürfte den praktischen Wert der Verwendung von Dx-phosphat-Patentverneblern sehr belasten und sollte die Einstellung ihrer Produktion, welche auf dem zeitgebundenen Trend zu "Patentlösungen" beruht, nach sich ziehen.

Zusammenfassung

Es wurden 49 Patienten mit Asthma bronchiale leichter Ausprägung im einfachen Blindversuch mit 0,2 - 1,0 mg aerosolisiertem Dexamethason pro Tag lokal behandelt.

- 1) Bei 28 Kranken (57 %) konnte mit dem Medikament eine Beschwerdebesserung erzielt werden, während das Placebo-Präparat zu einem Rezidiv führte. 21 Patienten blieben von dem Dexamethason-Aerosol unbeeinflusst.
- 2) Placebo-Behandlung bewirkte in 2 Fällen eine Besserung des Asthmas.
- 3) In 10 von 15 Fällen zeigten sich 13,8 mg Hydrocortison-Pulver 0,2 - 1,0 mg aerosolisiertem Dexamethason unterlegen.
- 4) Analytische Rückstandsbestimmungen von 18 Dexamethason-Medikamentenpatronen ergaben, daß eine Reihe von Patienten mehr als die verordnete Menge des Versuchspräparates inhaliert hatten.

Literaturverzeichnis

1. Aaron, F.H.:
Ann. Allergy 22, 155 (1964). Intranasal
Dexamethasone Phosphate in Perennial
Allergic Rhinitis
2. Aaron, F.H., Muttit, E.L.:
Ann. Allergy 23, 100 (1965). Effect of
Intranasal Dexamethasone Phosphate on the
Adrenal Function of Patients with Perennial
Allergic Rhinitis
3. Anderson, E.:
Acta allerg. (Kbh.) 9, 297 (1955).
Ambulatory Treatment of Bronchial Asthma
with ACTH, Cortisone and Hydrocortisone
4. Anderson, J.R., and H.D. Ogden:
Ann. Allergy 14, 44 (1956). Topical Use of
Prednisolone in Nasal Allergy; Report of
Controlled Study
5. Arbesman, C.D., H.S. Bornstein, and E. Reisman:
JAMA 34, 354 (1963). Dexamethasone Aerosol-
Therapy for Bronchial Asthma
6. Beecher, H.K.:
JAMA 159, 1602 (1955). The Powerful Placebo
7. Bickerman, H.A., and S.E. Itkins:
JAMA 184, 533 (1963). Aerosol Steroid Therapy
and Chronic Bronchial Asthma
8. Bottke, H., Günthner, W.:
Med. Klinik, 59, 1981 (1964). Zur Inhalations-
behandlung des asthmatischen Syndroms mit
Corticoiden
9. Brockbank, W., and C.D.R. Pengelly:
Lancet 1958 I, 187. Chronic Asthma Treated
with Powder Inhalations of Hydrocortisone and
Prednisolone
10. Brown, H.M.:
Lancet 1963 II, 147. Aerosol Steroids in
Bronchial Asthma
11. Canseco, C., G. Zambrano, R.S. Ruiz, and R. de León:
Allergia I, 34 (1964). Dexamethasone Aerosol in
the Expectant Treatment of Chronic Bronchial
Asthma in Children

12. Canseco, C.:
Rev. Clin. Esp. 96, 303 (1965). Dexamethasone Aerosol in the Symptomatic Treatment of Chronic Bronchial Asthma in Children.
13. Cotes, M.P., A. McLean, and J.B. Sayer:
Lancet 1956 II, 807. Absorption of Inhaled Hydrocortisone
14. Dennis, M., and I. Itkins:
J. Allergy 35, 70 (1964). Effectiveness and Complication of Aerosol Dexamethasone Phosphate in Severe Asthma
15. Findeisen, D.G.R.:
Allergie und Asthma, 4, 95 (1958). Hydrocortison-Lokalbehandlung bei chronisch allergischer Rhinitis und Heuschnupfen
16. Fisch, B.R., and W.C. Grater:
J. New Drugs 2, 298 (1962). Dexamethasone Aerosol in Respiratory Tract Disease
17. Foulds, W.S., D.P. Greaves, H. Herxheimer, and L.G. Kingdom:
Lancet 1955 I, 234. Hydrocortisone in Treatment of Allergic Conjunctivitis, Allergic Rhinitis, and Bronchial Asthma; Preliminary Communication
18. Franklin, W., F.C. Lowell, A.C. Michelson, and I.W. Schiller:
J. Allergy 29, 214 (1958). Aerolized Steroids in Bronchial Asthma
19. Godfrey, M.P., K. Maunsell, and R.S. Bruce-Pearson:
Lancet 1957 I, 767. Prednisolone Snuff in Hay-Fever; a Controlled Trial
20. Helm, W.A., and F. Heyworth:
Brit. med. J. 1958 II, 768. Inhalation of Hydrocortisone Acetate for Bronchial Asthma. A short Term Controlled Trial
21. Herxheimer, H., and M. McAllen:
Lancet 1956 I, 537. Treatment of Hay-Fever with Hydrocortisone Snuff
22. Herxheimer, H., M. McAllen, and D.A. Williams:
Brit. med. J. 1958 II, 762. Routinebehandlung mit Cortison bei Asthma und allergischer Rhinitis

23. Langlands, J., and R.S. McNeill:
Lancet 1960 II, 404. Hydrocortisone by Inhalation. Effects on Lung-Function in Bronchial Asthma
24. Lindner, W.R.:
Arch. Intern. Med. (Chicago) 113, 655 (1964).
Adrenal Suppression by Aerosol Steroid Inhalation
25. Norman, P.S., and W.L. Winkenwerder:
J. of Allergy 36, 284 (1965). Suppression of Hay-Fever Symptoms with Intranasal Dexamethasone Aerosol
26. Oppenheimer, E.A., Rigatto, M., Fletcher, C.M.:
Airways obstruction before and after Isoprenaline, Histamine and Prednisolone in Patients with chronic obstructive bronchitis
27. Seymour, B., and M.D. Crepea:
J. Allergy 34, 119 (1963). Inhalation Corticosteroids (Dexamethasone PO₄). Management of Chronically Asthmatic Children
28. Smith, R.E.:
Ann. Allergy 23, 273 (1965). Dexamethasone Nasal Aerosol in Nasal Polyps and Hypertrophic Allergic Rhinitis: a Clinical and Controlled Evaluation
29. Snider, M.D., M.L. Frank, A.L. Aaronson, D.B. Rachner, M.A. Kaplan, and M.M. Mosko:
Diseases of the Chest 44, 408 (1963). The Effect of Dexamethasone Aerosol on Airway Obstruction in Bronchial Asthma
30. Stresemann, E.:
Klin. Wschr. 37, 879 (1959). Lokale Behandlung des Asthma bronchiale
31. Stresemann, E.:
Klin. Wschr. 39, 198 (1961). Lokale Behandlung des Asthma bronchiale und der allergischen Rhinitis mit verschiedenen Corticoidpulvern
32. Stresemann, E.:
Klin. Wschr. 40, 1173 (1962). Die lokale Behandlung der allergischen Rhinitis mit Dexamethason-Pulver. - Ein Doppelblindversuch

33. Stresemann, E.:
Klin. Wschr. 103-108 (1967). Dexamethason
Isonikotinsäureester in der lokalen Be-
handlung des Bronchialasthmas. - Orientie-
rende klinisch-therapeutische Prüfung im
Blindversuch
34. Thrysby-Pelham, D.C., and M.C. Kennedy:
Brit. med. J. 1958 I, 243. Prednisolone
Compared with Cortisone in Treatment of
Children with Chronic Asthma
35. Toogood, J.H., and N.M. Lefcoe:
J. of Allergy 36, 321 (1965). Dexamethasone
Aerosol for the Treatment of "Steroid-Depen-
dent" Chronic Bronchial Asthmatic Patients
36. Vertraeten, J.M.:
Belg. T. Geneesk 20, 233 (1964). Some
Considerations Concerning the Treatment of
Asthmatics with Dexamethasone Aerosol
37. Zarate, O.:
Prensa med. argent 50, 504 (1963).
Trial in Asthma of Dexamethasone and Iso-
proterenol Aerosol.

Lebenslauf.

Am 30.11.1939 wurde ich als Tochter des Schauspielers Armin Münch und seiner Ehefrau Wilhelmine, geb. Voigt, in Berlin-Schöneberg geboren. Von 1946 bis 1950 besuchte ich die Volksschule in Brieselang, von 1950 bis 1959 die Liebfrauenschule in Berlin-Charlottenburg, die ich am 21.2.1959 mit dem Reifezeugnis verließ.

Um mein Studium zu finanzieren, absolvierte ich einen halbjährigen Handelslehrgang an einer Wirtschaftsschule (Rackow-Schule).

Im Wintersemester 1959/60 begann ich an der Freien Universität Berlin mit dem Medizinstudium. Am 28.11.1960 bestand ich das Vorphysikum, am 1.11.1962 das Physikum und am 13.4.1966 die ärztliche Prüfung. 1964 erhielt ich von Herrn Priv. Doz. Dr. E. Stresemann die Erlaubnis, unter seiner Anleitung eine Doktorarbeit über die "Klinische Prüfung von Dexamethason-21-Phosphat als Aerosol in der Lokalbehandlung des Asthma bronchiale" anzufertigen, welche ich hiermit mit Genehmigung von Herrn Dr. Stresemann einreiche.

Am 26.8.1966 heiratete ich den Diplom Chemiker Dr. Ernst Detlev Kühl, am 10.11.1967 wurde unsere Tochter Gesine geboren.

Hamburg, 20.8.1968

Barbara Kühl
geb. Münch

